



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung: 12 p, 10/10

Int. Cl.: C 07 d

Gesuchsnummer: 5403/60  
 Anmeldungsdatum: 11. Mai 1960, 17 $\frac{3}{4}$  Uhr  
 Patent erteilt: 15. September 1965  
 Patentschrift veröffentlicht: 15. März 1966

S

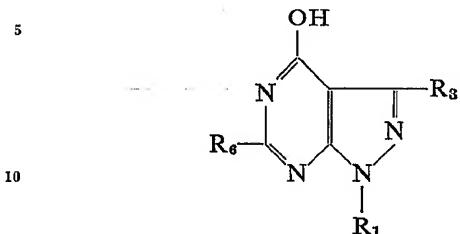
## HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

## Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolopyrimidine

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel



worin  $R_6$  einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest 15 oder einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R_3$  für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Hydroxyalkylrest, einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder 20 Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen höchstens zweikernigen Aryl- oder heterocyclischen Rest bedeutet.

In den neuen Verbindungen kommen als Alkylreste insbesondere niedere Alkylreste, wie Methyl-, 25 Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylreste, als Halogenalkylreste oder Hydroxyalkylreste beispielsweise Chloräthyl- oder Hydroxyäthylreste und als Oxa-alkylreste z. B. 30 3-Oxa-pentyl-(5)- oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste in Be- tracht.

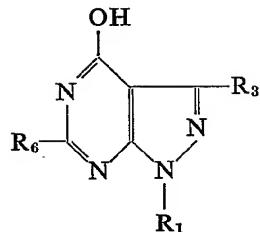
Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylreste sind bei- 35 spielsweise Cyclopentyl- oder Cyclohexylreste, oder Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste.

Als Aralkyl- und Arylreste kommen insbesondere Phenylalkylreste, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste, oder Phenylreste in Frage, in denen die aromatischen Kerne Substituenten tragen können, wie niedere Alkylreste oder freie oder substituierte Hydroxy-, Amino- oder Mercapto- gruppen, Halogenatome, Trifluormethyl- oder Nitrogruppen. In den genannten substituierten Hydroxy-, Mercapo- oder Aminogruppen sind die Substituenten, insbesondere solche der obengenannten Art, vor allem niedere Alkylreste, so daß es sich z. B. um Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercaptopgruppen, Alkylendioxygruppen, wie Methylendioxygruppen, Mono- oder Dialkylaminogruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, propyl-, -butyl- oder -pentylaminogruppen, handelt. Als Halogenatome sind vor allem Fluor-, Chlor- oder Bromatome zu nennen. Die Aralkylreste können mehrere Arylreste enthalten, wie z. B. im Diphenylmethylrest. 55

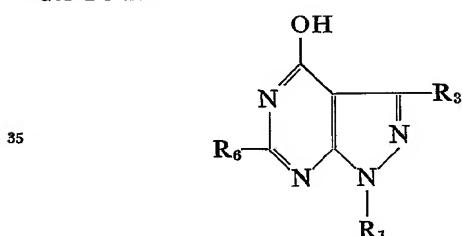
Als heterocyclische Reste bzw. Heterocyclalkylreste seien beispielsweise Pyridyl-, Thienyl-, Furyl-, Thenyl- oder Furfurylreste, die im heterocyclischen Rest, wie oben für die Arylreste angegeben, substituiert sein können, genannt. 60

Die neuen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel, insbesondere bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskelns, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen. 65

Besonders wertvoll als coronarerweiternde Mittel sind Verbindungen der Formel

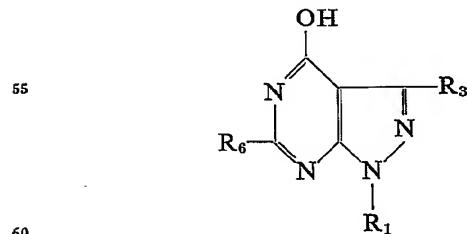


- 10 und ihre tautomeren Formen und die Salze davon, worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl-(2), 3-Methyl-butyl-(2), Pentyl-(2), Pentyl-(3), einen Cycloalkylrest, z. B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl, einen Hydroxyniederalkylrest, wie Hydroxyäthyl, einen Halogenniederalkylrest, wie Chloräthyl, einen Oxa-niederalkylrest, wie 3-Oxapentyl, oder einen Arylrest, wie Phenylrest, bedeutet, wobei die Arylreste unsubstituiert oder durch Halogenatome, wie Chlor oder Brom, niedere Alkoxygruppen, wie Methoxy oder Äthoxy, niedere Alkylreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Methylendioxygruppen oder Trifluormethylgruppen, mono-, di- oder trisubstituiert sein können, oder einen Pyridylrest darstellt,  $R_3$  Wasserstoff oder Niederalkyl ist und  $R_6$  für einen Aralkyl-, wie einen Phenylniederalkyl-, vor allem Phenylmethylrest, steht, wobei die Arylreste, wie eben gezeigt, substituiert sein können.
- 15 Ferner sind von Bedeutung die Verbindungen der Formel



- 40 und ihre tautomeren Formen und die Salze davon, worin  $R_1$  einen Niederalkylrest, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl-(2), 3-Methyl-butyl-(2), Pentyl-(2), Pentyl-(3), einen Cycloalkylrest, z. B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl, einen Halogenniederalkylrest, wie Chloräthyl, einen Oxaniederalkylrest, wie 3-Oxapentyl, bedeutet und  $R_3$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht und  $R_6$  einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen darstellt, z. B. Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Amyl oder Isoamyl bedeutet.

45 50 Besonders wertvoll sind die Verbindungen der Formel



und ihre tautomeren Formen und Salze davon, worin  $R_1$  einem niederen Alkylrest darstellt,  $R_3$  einen niederen Alkylrest oder vor allem Wasserstoff und  $R_6$  einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chloratome, Methoxygruppen, Methylendioxygruppen, Methylgruppen oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder trisubstituierten Benzylrest darstellt.

Zu nennen sind besonders das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-

[3,4-d]pyrimidin,

das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,

das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(m-methoxybenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,

das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(3',4',5'-trimethoxyphenylmethyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und

das 1-Pentyl-(3')-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin, und ihre Salze.

Das erfundungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäure oder ein eine Oxogruppe enthaltendes funktionelles Säurederivat davon, wie einen Ester, z. B. einen Alkylester, ein Halogenid oder das Amid, mit einer Carbonsäure der Formel  $R_6$ -COOH oder einem reaktionsfähigen, funktionellen Säurederivat davon, wie einem Ester, z. B. einem Alkylester, Anhydrid, Halogenid, Iminoäther, dem Amid, Amidin, einem entsprechenden Schwefelderivat, oder dem Nitril, mit der Maßgabe umsetzt, daß mindestens eine der Carboxylgruppen stickstoffhaltig funktionell abgewandelt ist.

Die Reaktion kann z. B. so erfolgen, daß man eine 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein Halogenid davon mit der Carbonsäure der Formel  $R_6$ -COOH in Form ihres Amids, Thioamids, Nitrils oder Amidins oder ein 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäureamid mit der Carbonsäure der Formel  $R_6$ -COOH, ihrem Anhydrid, oder einem Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther, oder ihrem Amid, Thioamid, Amidin oder Nitril umsetzt.

Man kann aber auch so vorgehen, daß man zunächst die Aminogruppe der 3-Amino-2- $R_1$ -5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäure oder ihrer Derivate mit der Carbonsäure der Formel  $R_6$ -COOH oder ihren Derivaten, vor allem den Anhydriden oder Halogeniden, acyliert und in der 2. Reaktionsstufe den Ring schließt.

Die Kondensation der Aminopyrazole zu den Pyrazolopyrimidinen erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, gegebenenfalls in Anwesenheit von Verdünnungs- und/oder Kondensationsmitteln im offenen oder geschlossenen Gefäß. Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die Umsetzung sehr vorteilhaft unter Verwendung der 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäureester, z. B. der Alkylester, und eines Nitrils der Formel  $R_6$ -CN vorgenommen wird, wobei zweckmäßig ein Kondensationsmittel, z. B. ein Alkalimetall, wie Natrium,

verwendet werden kann. Hierbei ist auch die Verwendung von Verdünnungsmitteln, wie Benzol, Toluol, Xylool oder Äthern, vorteilhaft.

Die erhaltenen 4-Hydroxy-pyrazolopyrimidine können in üblicher Weise in ihre Salze mit Basen, z. B. in ihre Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, umgewandelt werden, z. B. durch Lösen in Alkaliлаugen. Die Salze ihrerseits lassen sich in die freien Hydroxyverbindungen umwandeln, zweckmäßig durch Behandlung mit Säuren.

Die neuen, pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Diese enthalten die genannten Verbindungen in Mischung mit einem für die entrale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial.

Die verfahrensgemäß erhaltenen Endstoffe sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte, z. B. für die Herstellung der in den Schweizer Patenten Nummern 390 264 und 390 929 beschriebenen 4-Mercapto- oder 4-Aminoverbindungen.

Sofern die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe neu sind, lassen sie sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

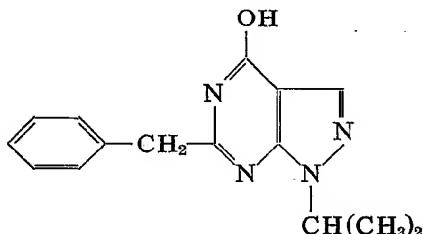
Als Ausgangsstoffe werden gemäß der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

In 50 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid werden 2,3 g Natrium fein zerkleinert und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt dann während 4 Stunden unter Röhren auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel



in farblosen Kristallen vom F. 165–166°.

#### Beispiel 2

60

16,8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamido-pyrazol werden in 60 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid während 10 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum stark ein. Der Rückstand wird mit 2n Natronlauge versetzt und 2mal mit Chloroform extrahiert. Die alkalische, wäßrige Lösung behandelt man mit Kohle und filtriert. Das Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich das oben beschriebene

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

#### Beispiel 3

70

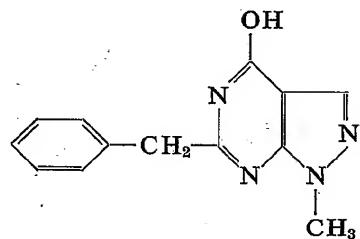
Zu einer Lösung von 8,5 g 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 50 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid gibt man 2,3 g Natrium in kleinen Stücken und erwärmt anschließend unter Röhren auf 110–120°. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit 100 cm<sup>3</sup> Äthanol versetzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zum Rückstand gibt man 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge und extrahiert das überschüssige Benzylcyanid mit Chloroform. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe von 5n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt, wobei ein fester Niederschlag ausfällt, den man abfiltriert und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das

75

80

85

1-Methyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel



in Kristallen vom F. 236–237°.

#### Beispiel 4

100

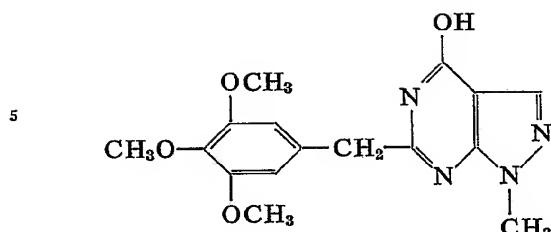
Ein Gemisch von 8,5 g 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g 3,4,5-Trimethoxybenzylcyanid erwärmt man auf 110° und gibt unter Röhren 2,3 g Natrium in kleinen Stücken zu. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit 150 cm<sup>3</sup> Äthanol versetzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand gibt man 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und durch Zugabe von 5n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt. Es fällt ein Niederschlag aus, den man aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Auf diese Weise wird das

105

110

1-Methyl-4-hydroxy-6-(3',4',5'-trimethoxyphenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

115

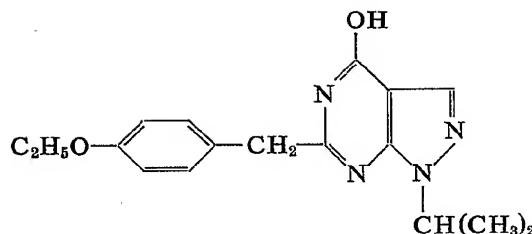


in Kristallen vom F. 245° erhalten.

*Beispiel 5*

50 g 3,4,5-Trimethoxy-benzylcyanid und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden auf 80° erwärmt und mit 2,3 g Natrium in kleinen Stückchen versetzt. Man erhitzt dann während 4 Stunden auf 110–120°, lässt erkalten, zerstört das überschüssige Natrium mit Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, und es wird mit 200 cm<sup>3</sup> Chloroform zur Abtrennung von überschüssigem Trimethoxy-benzylcyanid ausgeschüttelt. Die wäßrige alkalische Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(3',4',5'-trimethoxy-phenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

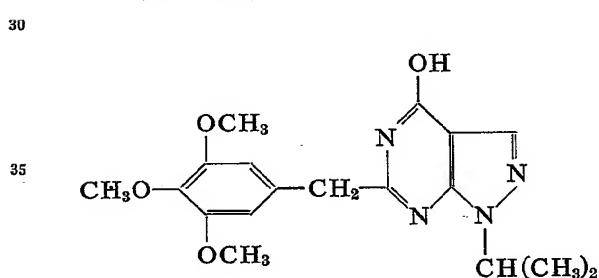


ausscheidet, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 175–176° schmilzt.

*Beispiel 7*

Zu 200 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid gibt man 13,8 g Natrium in kleinen Stückchen und anschließend 63,3 g 2-sec.-Butyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten auf 110–120° und röhrt dann bei dieser Temperatur noch während 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Alkohol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die wäßrige alkalische Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich das

1-sec.-Butyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel

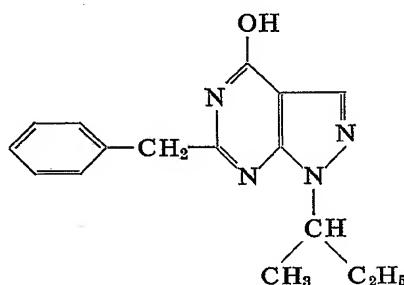


40 ausscheidet, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 195–196° schmilzt.

*Beispiel 6*

30 g p-Äthoxybenzylcyanid und 9,9 g 2-Iso-propyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden auf 60° erwärmt und mit 2,3 g Natrium in kleinen Stückchen versetzt. Man erhitzt dann während 4 Stunden auf 110–120°, lässt erkalten, zerstört das überschüssige Natrium mit Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, und es wird mit 200 cm<sup>3</sup> Chloroform zur Abtrennung von überschüssigem Äthoxybenzylcyanid ausgezogen. Die wäßrige alkalische Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-äthoxybenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



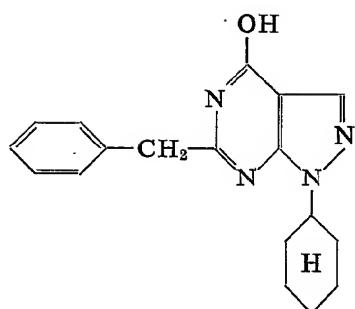
ausscheidet, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 154–155° schmilzt.

*Beispiel 8*

Zu 130 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid gibt man in kleinen Stückchen 9,2 g Natrium und anschließend 47,4 g 2-Cyclohexyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten auf 110–120° und röhrt bei dieser Temperatur noch während 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Alkohol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die alkalische wäßrige Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich das

1-Cyclohexyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel

5

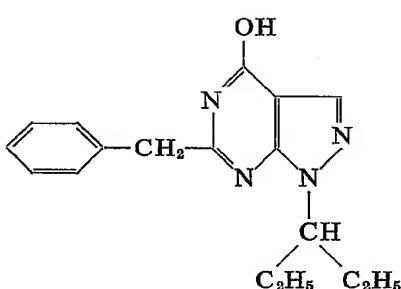


ausscheidet, das nach Umkristallisieren in Alkohol  
15 bei 207–208° schmilzt.

#### Beispiel 9

Zu 66 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid gibt man 4,6 g Natrium und anschließend 17 g 2-(3'-Pentyl)-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten 20 auf 110–120° und röhrt bei dieser Temperatur noch 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Alkohol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die alkalische wäßrige 25 Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Man stellt das klare Filtrat mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich das

1-(3'-Pentyl)-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel

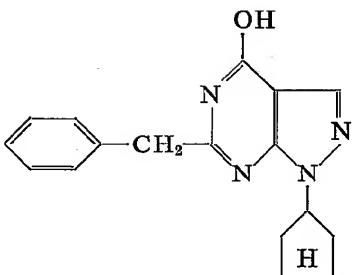


ausscheidet, das nach Umkristallisieren in abs. Alkohol bei 144–145° schmilzt.

#### Beispiel 10

Zu 46 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid gibt man 3,22 g Natrium und anschließend 15,61 g 2-Cyclopentyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten auf 110–120° und röhrt bei dieser 50 Temperatur noch 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Alkohol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die alkalische wäßrige Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Man stellt das klare Filtrat mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich das

1-Cyclopentyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel

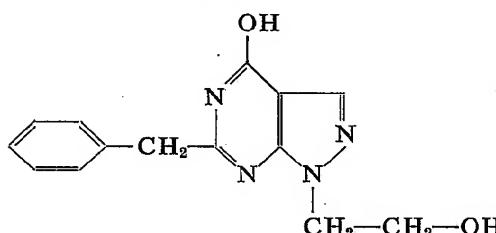


ausscheidet, das nach Umkristallisieren in abs. Alkohol bei 189–190° schmilzt.

#### Beispiel 11

Zu 250 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid gibt man in kleinen Stückchen 20,7 g Natrium und anschließend 59,7 g 2-(β-Hydroxy-äthyl)-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten auf 110–120° und röhrt bei dieser Temperatur noch während 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Alkohol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die alkalische wäßrige Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 4, worauf sich das

1-(β-Hydroxy-äthyl)-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

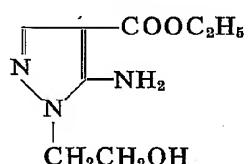


ausscheidet, das nach Umkristallisieren in Alkohol bei 194–195° schmilzt.

Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(β-Hydroxy-äthyl)-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol wird z. B. wie folgt hergestellt:

101,5 g Äthoxymethylencyanessigester und 66 g 70%iges β-Hydroxyäthyl-hydrazin werden in 700 cm<sup>3</sup> Alkohol während 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Man dampft dann im Vakuum ein und destilliert den Rückstand im Vakuum.

2-(β-Hydroxyd-äthyl)-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol der Formel

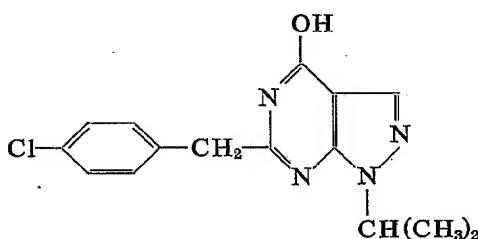


siedet bei 0,6 mm Hg bei 180° und schmilzt bei 89–91°.

*Beispiel 12*

In eine Schmelze von 50 g p-Chlorbenzylcyanid und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden unter Röhren 2,3 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt dann während 4 Stunden auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungleistem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt, wonach ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält so

15 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyridin der Formel

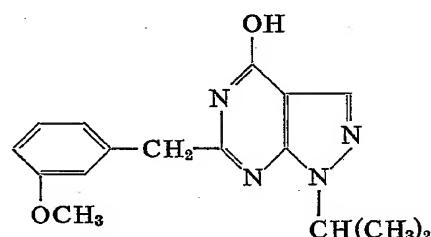


in farblosen Kristallen vom F. 181–182°.

*Beispiel 13*

30 In eine Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 100 cm<sup>3</sup> m-Methoxy-benzylcyanid werden 2,3 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt dann während 4 Stunden unter Röhren auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungleistem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf 40 pH 5–6 gestellt, wonach ein festes Produkt ausfällt. Dieses wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(m-methoxy-benzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



55 in farblosen Kristallen vom F. 155–158°.

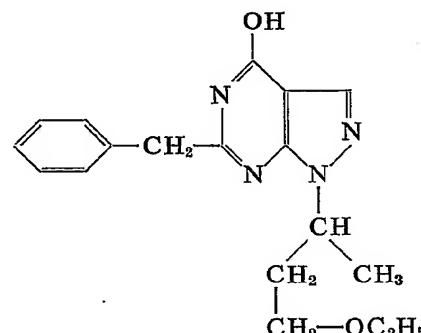
In analoger Weise kann man das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(m-hydroxy-benzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 226–227°, erhalten.

*Beispiel 14*

60

Zu 15 g 2-[1'-Äthoxy-butyl-(3')]-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g Benzylcyanid gibt man 2,3 g Natrium in kleinen Stücken und erwärmt während 4 Stunden unter Röhren auf 100–110°. Nach dem Erkalten gibt man 150 cm<sup>3</sup> Athanol zu, dampft im Vakuum zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand nach Zugabe von 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge mit Chloroform. Die wäßrige Lösung wird mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Den nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand kristallisiert man aus Methanol-Wasser und erhält so das

1-[1'-Äthoxy-butyl-(3')]-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in Kristallen vom F. 111–112°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[1'-Äthoxy-butyl-(3')]-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol wird z. B. wie folgt hergestellt:

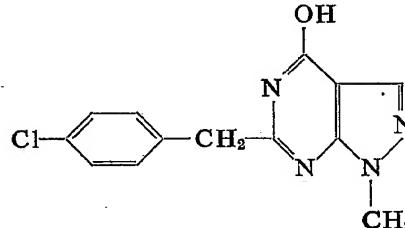
50 g 1-Äthoxy-butyl-(3)-hydrazin und 70 g Äthoxymethylencyanessigester werden 3 Stunden in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol gekocht. Das Lösungsmittel entfernt man hierauf durch Eindampfen im Vakuum und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Die genannte Verbindung siedet bei 120–125°/0,1 mm.

*Beispiel 15*

90

2,3 g Natrium werden in eine Mischung von 8,5 g 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g p-Chlor-benzyl-cyanid eingetragen. Man erwärmt dann während 4 Stunden auf 110°, lässt erkalten, gibt 150 cm<sup>3</sup> Athanol zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die wäßrige Lösung wird filtriert und mit 2n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt, worauf

1-Methyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

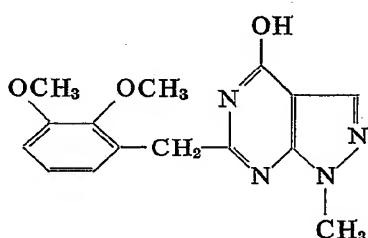


ausfällt, das nach Umkristallisation aus Dimethylformamid-Wasser bei 268–270° schmilzt.

### Beispiel 16

2,3 g Natrium werden in kleinen Stücken in eine

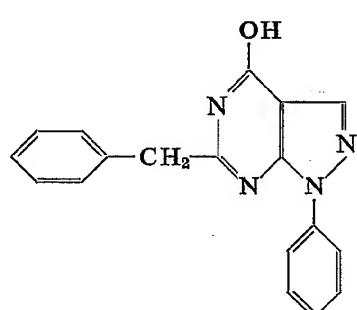
- 5 Mischung von 8,5 g 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g 2,3-Dimethoxy-benzylcyanid eingetragen. Man erwärmt dann während 4 Stunden auf 110°, lässt erkalten, gibt 100 cm<sup>3</sup> Methanol zu und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit  
10 100 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Durch Zugabe von 2n Salzsäure zu der wäßrige alkalischen Lösung fällt das  
15 1-Methyl-4-hydroxy-6-(2',3'-dimethoxy-phenylmethyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



- 20 aus, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 190–191° schmilzt.

### Beispiel 17

- In eine Mischung von 12 g 2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g Benzylcyanid gibt man  
25 2,3 g Natrium in kleinen Stücken und erwärmt unter Röhren 4 Stunden auf 140°. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und gibt 2n Salzsäure bis pH 5–6 zu. Es fällt ein Niederschlag aus, den man aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Man erhält so das  
30 1-Phenyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel



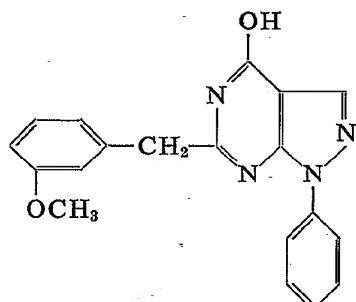
- 35 40 aus, das in farblosen Kristallen vom F. 264–265°.

### Beispiel 18

- In eine Mischung von 12 g 2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g m-Methoxy-benzylcyanid trägt man 2,3 g Natrium in kleinen Stücken ein und erwärmt unter Röhren 4 Stunden auf 110°. Nach dem Abkühlen werden 100 cm<sup>3</sup> Alkohol zugegeben und durch Zusatz von 2n Salzsäure auf pH

5–6 gestellt. Es scheidet sich ein Niederschlag ab, den man aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Man erhält so das

1-Phenyl-4-hydroxy-6-m-methoxybenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

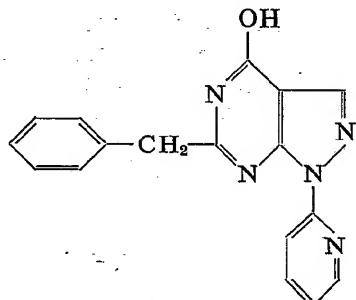


65 70 75 in farblosen Kristallen vom F. 235°.

### Beispiel 19

- 2,3 g Natrium werden in kleinen Stücken in eine Mischung von 12 g 2- $\alpha$ -Pyridyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 50 g Benzylcyanid eingetragen. Man erwärmt anschließend während 4 Stunden auf 110°, lässt erkalten, gibt 50 cm<sup>3</sup> Äthanol zu und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 100 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Durch Zugabe von 2n Salzsäure zu der wäßrige alkalischen Lösung fällt das

80 85 1- $\alpha$ -Pyridyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel



- 90 95 100 aus, das durch Umkristallisation aus Dimethylformamid gereinigt wird. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 360°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2- $\alpha$ -Pyridyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol wird z. B. auf folgende Weise hergestellt:

105 35 g 2-Hydrazino-pyridin und 55 g Äthoxy-methylen-cyanessigester werden in 200 cm<sup>3</sup> Äthanol während 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Es bleibt ein fester Rückstand, den man aus Alkohol umkristallisiert. Die obengenannte Verbindung wird in Kristallen vom F. 95–96° erhalten.

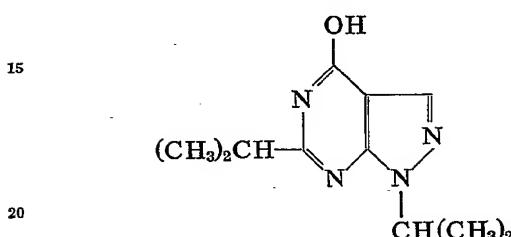
### Beispiel 20

In 160 cm<sup>3</sup> Isobutyronitril werden 39,6 g 2-Iso-propyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 9,2 g Na-

110 115

trium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt innerhalb einer Stunde auf 110° und hält während 4 Stunden unter Rühren diese Temperatur. Nach dem Erkalten versetzt man mit 15 cm<sup>3</sup> Äthanol, dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 100 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge auf und schüttelt die alkalische Lösung mit Chloroform aus. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe von 5n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert.

**1-Isopropyl-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel**

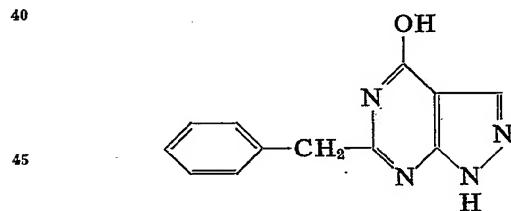


wird so in weißen Kristallen vom F. 175–177° erhalten.

**Beispiel 21**

In 100 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid werden 4,6 g Natrium fein zerkleinert und 15,5 g 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt dann während 4 Stunden unter Rühren auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 150 cm<sup>3</sup> Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung zur Abtrennung vom Ungelösten mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH 4–5 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus viel Äthanol umkristallisiert. Man erhält so

**4-Hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel**



in farblosen Kristallen vom F. 290–292°.

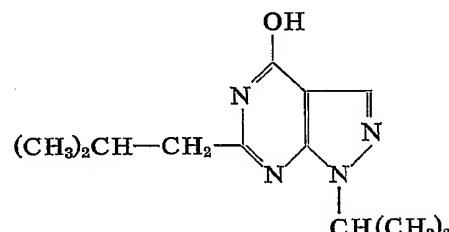
**Beispiel 22**

In 100 cm<sup>3</sup> Isovaleronitril werden 19,8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 4,6 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt vorsichtig innerhalb einer Stunde auf 110°, hält dann während 4 Stunden diese Temperatur, versetzt nach dem Erkalten mit 150 cm<sup>3</sup> Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung vom Ungelösten

mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH 4–5 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so

**1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-propyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel**

65



in weißen Kristallen vom F. 114–116°.

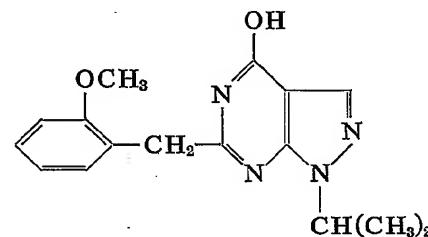
**Beispiel 23**

40 g o-Methoxybenzylcyanid und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden auf 60° erwärmt und mit 2,3 g Natrium in kleinen Stücken versetzt. Man erhitzt dann während 4 Stunden auf 110–120°, lässt erkalten, zerstört das überschüssige Natrium mit Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, und es wird mit 200 cm<sup>3</sup> Chloroform zur Abtrennung von überschüssigem o-Methoxybenzylcyanid ausgezogen. Die wäßrige alkalische Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich

**1-Isopropyl-4-hydroxy-6-o-methoxy-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel**

85

90



abscheidet, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 157–159° schmilzt.

**Beispiel 24**

105

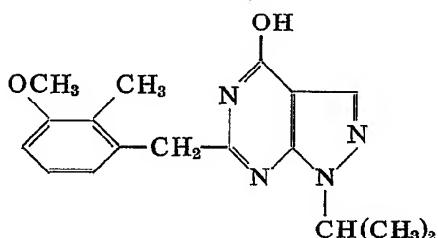
50 g 2-Methyl-3-methoxy-benzylcyanid und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden auf 60° erwärmt und mit 2,3 g Natrium in kleinen Stücken versetzt. Man erhitzt dann während 4 Stunden auf 110–120°, lässt erkalten, zerstört das überschüssige Natrium mit Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, und es wird mit 200 cm<sup>3</sup> Chloroform zur Abtrennung von überschüssigem 2-Methyl-3-methoxy-benzylcyanid ausgezogen. Die wäßrige alkalische Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das klare Filtrat

110

115

stellt man mit 5n Salzsäure auf pH 6, worauf sich  
1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-3'-methoxy-  
phenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin  
der Formel

5



10

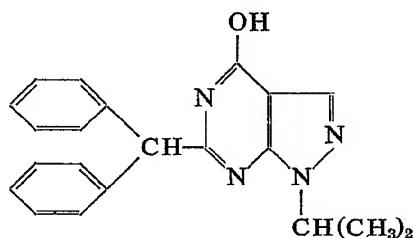
15 ausscheidet, das nach Umkristallisation aus Äthanol  
bei 150–151° schmilzt.

### Beispiel 25

20 g Diphenylacetonitril und 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol werden auf 70° erwärmt und mit 2,3 g Natrium in kleinen Stücken versetzt. Man erhitzt dann während 4 Stunden auf 110–120°, läßt erkalten, zerstört das überschüssige Natrium mit Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 300 cm³ Wasser versetzt, und es wird mit 2n Salzsäure auf pH 3 eingestellt, worauf sich ein fester Niederschlag ausscheidet. Von letzterem nutzt man ab, kocht diesen mit viel Petroläther zur Abtrennung von noch vorhandenem Ausgangsmaterial aus und kristallisiert den in Petroläther nicht gelösten Anteil aus Äthanol um.

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-diphenylmethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

35



40

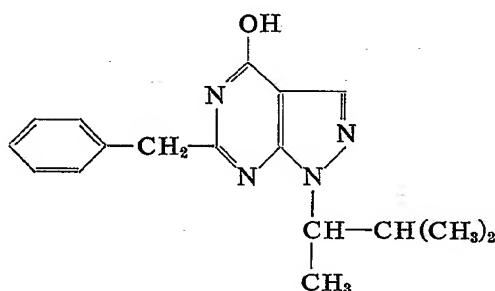
wird so in weißen Kristallen vom F. 226–227° erhalten.

### Beispiel 26

In 50 cm³ Benzylcyanid werden 2,3 g Natrium fein zerkleinert und 11,45 g 2-[3'-Methyl-butyl-(2')]-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt während 4 Stunden unter Rühren auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm³ Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm³ 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH 3 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Man erhält so

1-[3'-Methyl-butyl-(2')]-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

60



65

70

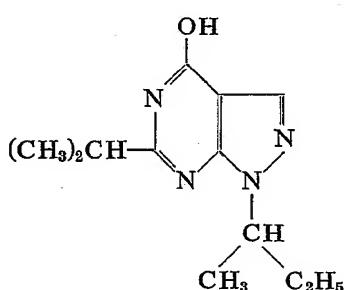
in farblosen Kristallen vom F. 157–158°.

### Beispiel 27

Zu 130 cm³ Isobutyronitril gibt man 9,2 g Natrium und anschließend 42,2 g 2-sek.-Butyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt in etwa 30 Minuten auf 110–120° und röhrt bei dieser Temperatur noch 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Äthanol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die alkalische wäßrige Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Man stellt das klare Filtrat auf pH 6, worauf sich das

75

1-sek.-Butyl-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



90

95

100

ausscheidet, das nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 146–148° schmilzt.

### Beispiel 28

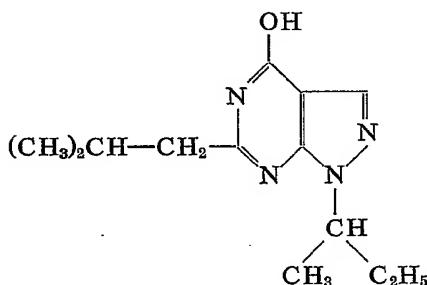
Zu 130 cm³ Isovaleronitril gibt man 9,2 g Natrium und anschließend 42,2 g 2-sek.-Butyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol. Man erhitzt langsam auf 110 bis 120° und röhrt bei dieser Temperatur noch 5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen versetzt man mit abs. Äthanol und engt im Vakuum ein. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die alkalische wäßrige Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Man stellt das klare Filtrat mit 5n Salzsäure auf pH 6 und kristallisiert den Niederschlag aus Äther-Petroläther um. Man erhält so das

105

110

115

1-sek.-Butyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-propyl)-  
pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

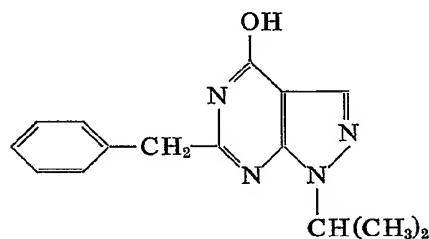


vom F. 115–116°.

### Beispiel 29

1,65 g Natrium werden in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreies Toluol gebracht, dann wird unter gutem Rühren auf 120° erhitzt und langsam bei dieser Temperatur eine Lösung von 7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 14 g Benzylcyanid dazugetropft. Man erhitzt dann während 5 Stunden unter Rühren auf 130°, versetzt nach dem Erkalten mit 24 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 100 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung vom Ungelösten mit Toluol ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH 5–6. gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin der Formel



in farblosen Kristallen vom F. 165–166°.

### Beispiel 30

8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol werden mit 20 g Phenylessigsäureamid während 4 Stunden in einem Bade von 200–210° erhitzt. Nach dem Erkalten pulverisiert man den kristallinen Rückstand, zieht mit 2n Natronlauge aus, behandelt mit Norit und fällt aus, indem man mit 2n Salzsäure auf pH 3 stellt. Das ausgefallene Produkt wird dann aus Alkohol umkristallisiert. 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom F. 165–166° erhalten.

### Beispiel 31

19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 45,6 g p-Chlorbenzylcyanid werden in 250 cm<sup>3</sup> mit Ammoniak bei 0° gesättigtem Methanol während

4 Stunden auf 190° erhitzt. Anschließend dampft man die Reaktionslösung ein, gibt 350 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge hinzu und extrahiert mit Chloroform. Der wäßrige alkalische Anteil wird mit Norit filtriert und mit 6n Salzsäure auf pH 6 gestellt, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

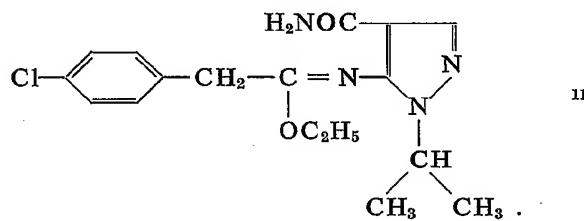
### Beispiel 32

Zu 22,75 g p-Chlorbenzylcyanid in 150 cm<sup>3</sup> Chloroform und 8,7 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol leitet man bei –10° trockene Salzsäure bis zur Sättigung ein, lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft dann die Reaktionslösung im Vakuum bei max. 30° ein. Den Rückstand, enthaltend das Iminoäther-hydrochlorid, löst man in Chloroform und gibt diese Lösung tropfenweise zu einer Lösung von 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 100 cm<sup>3</sup> Chloroform und kocht 12 Stunden am Rückfluß. Das während der Reaktion ausgeschiedene Kristallisat wird abgenutscht und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Diesen Rückstand löst man in 200 cm<sup>3</sup> Methanol, das zuvor mit Ammoniak bei 0° gesättigt wurde, und erhitzt im geschlossenen Rohr während 4 Stunden auf 70–80°. Anschließend dampft man die Reaktionslösung zur Trockne ein und erhitzt den Rückstand während 10 Stunden auf 180°. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform und 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Den alkalisch wäßrigen Anteil stellt man mit 6n Salzsäure auf pH ~ 6, worauf sich das in Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

### Beispiel 33

Zu 34,2 g p-Chlorbenzylcyanid in 250 cm<sup>3</sup> Chloroform und 13 cm<sup>3</sup> Alkohol leitet man bis zur Sättigung bei –10° trockene Salzsäure ein, lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft dann die Reaktionslösung bei max. 30° ein. Den Rückstand, enthaltend das Iminoäther-hydrochlorid, löst man in 200 cm<sup>3</sup> Chloroform auf, gibt eine Suspension von 16,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbonamido-pyrazol in 1800 cm<sup>3</sup> Chloroform hinzu und kocht unter Röhren während 10 Stunden am Rückfluß. Man filtert vom Ungelösten ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand besteht aus rohem

2-Isopropyl-3-[α-äthoxy-β-(p-chlorphenyl)-äthyliden-amino]-pyrazol-4-carbonsäureamid der Formel



- a) Dieses Amid wird während 10 Stunden auf 180° erhitzt. Den Rückstand schüttelt man mit 2n Natronlauge und Chloroform aus. Der wäßrig alkalische Anteil wird mit 6n Salzsäure auf pH 6 gestellt, worauf sich das im Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.
- b) 69 g des obengenannten Amids werden mit einer Lösung von 18 g Natrium in 315 cm<sup>3</sup> Methanol während 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren der Reaktionslösung dampft man ein und extrahiert den Rückstand mit Wasser und Chloroform aus. Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit 6n Salzsäure neutral gestellt, worauf sich das in Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

#### Beispiel 34

- 8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol werden mit 25 g p-Chlorphenylessigsäureamid 3 Stunden auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit 150 cm<sup>3</sup> 1n Natronlauge und Chloroform ausgeschüttelt. Der wäßrig alkalische Teil wird mit 6n Salzsäure angesäuert, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

#### Beispiel 35

- 32,6 g Natrium werden in 900 cm<sup>3</sup> n-Butylalkohol gelöst, dazu gibt man eine Lösung von 70 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 108 g p-Chlorbenzylcyanid in 100 cm<sup>3</sup> n-Butanol und kocht während 5 Stunden am Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 1,2 Liter 0,5n Natronlauge versetzt und mit Toluol ausgeschüttelt. Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit 5n Salzsäure neutral gestellt, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

#### Beispiel 36

- 16,5 g Natrium werden in 120 cm<sup>3</sup> Toluol in einem 750 cm<sup>3</sup> Sulfurierkolben bei einer Badtemperatur von 130° fein pulverisiert. Dann gibt man 240 cm<sup>3</sup> thiophenfreies Benzol hinzu. Zu dieser bei 89° konstant siedenden Lösung gibt man 70 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 182 g p-Chlorbenzylcyanid zu. Dauer des Zutropfens 2½ Stunden; Badtemperatur 120°; Innentemperatur 88 bis 90°. Nach dem Zutropfen kocht man unter Röhren noch weitere 10 Stunden am Rückfluß.
- Zur Aufarbeitung versetzt man mit 250 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol und dampft zur Trockne ein. Den Rückstand nimmt man in 1,2 Liter 1n Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit 200 cm<sup>3</sup> Toluol. Die alkalische Lösung wird mit 5n Salzsäure auf pH 5–6 gestellt; die kristalline Fällung wird abfiltriert.
- Dieses kristalline Filtergut wird in 340 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst. Die Lösung wird mit Kohle behandelt

und filtriert. Unter Eiskühlung kristallisiert das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin.

60

#### Beispiel 37

19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 30,4 g p-Chlorbenzylcyanid werden mit 3 cm<sup>3</sup> einer 40%igen Lösung von Triton B (Trimethylbenzyl-ammoniumhydroxyd) in Isobutanol während 5 Stunden auf 105° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 1n Natronlauge und Toluol ausgeschüttelt. Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit 6n Salzsäure auf pH 6 gestellt, wobei sich das

65

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet.

70

#### Beispiel 38

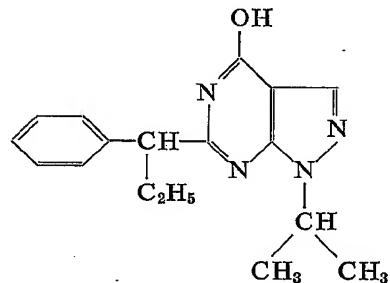
Zu 4,6 g pulverisiertem Natrium in 85 cm<sup>3</sup> abs. Toluol gibt man bei einer Temperatur von 90–95° unter Röhren ein Gemisch von 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 49,5 g α-Phenylbutyronitril. Anschließend röhrt man noch 5 Stunden bei 90–95° weiter. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 50 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft zur Trockne ein. Den Rückstand schüttelt man mit 1n Natronlauge und Toluol aus. Die wäßrige alkalische Lösung stellt man mit 6n Salzsäure auf pH ~ 6, worauf sich das

75

1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(α-phenyl-propyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

80

85



90

95

ausscheidet, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 142–143° schmilzt.

100

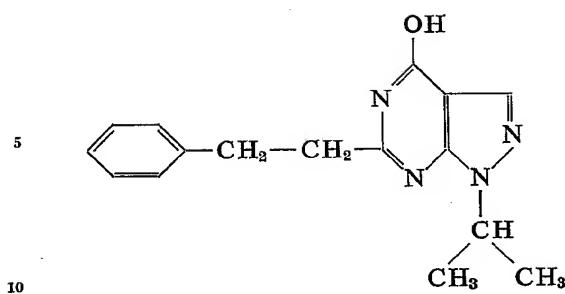
#### Beispiel 39

Zu 4,6 g pulverisiertem Natrium in 85 cm<sup>3</sup> abs. Toluol gibt man unter Röhren bei einer Temperatur von 90–95° eine Lösung von 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 45 g β-Phenyl-propionitril in 30 cm<sup>3</sup> abs. Toluol. Anschließend röhrt man noch 5 Stunden bei 90–95° weiter. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 50 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft zur Trockne ein. Den Rückstand schüttelt man mit 1n Natronlauge und Toluol aus. Die alkalisch-wäßrige Lösung stellt man mit 6n Salzsäure neutral, wobei sich das

105

110

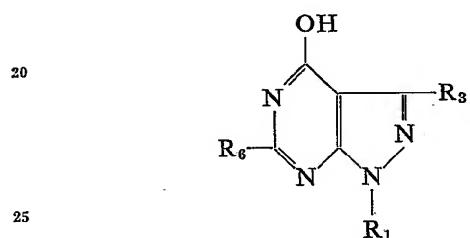
1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(β-phenyl-äthyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



ausscheidet, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 124–125° schmilzt.

## PATENTANSPRUCH

- 15 Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]-  
pyrimidinen der Formel



worin  $R_6$  einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R_3$  für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Hydroxyalkylrest, Halogenalkylrest, einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen höchstens zweikernigen Aryl- oder heterocyclischen Rest bedeutet, oder ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäure oder eine Oxogruppe enthaltendes funktionelles Säurederivat davon mit einer Carbonsäure der Formel  $R_6$ -COOH oder einem reaktionsfähigen funktionellen Säurederivat davon, mit der Maßgabe umsetzt, daß mindestens eine der Carboxylgruppen stickstoffhaltig funktionell abgewandelt ist.

## UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man eine  $2-R_1-3-Amino-5-R_3$ -pyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein Halogenid davon mit der Carbonsäure der Formel  $R_6-COOH$  in Form ihres Amids, Thioamids, Nitrils oder Amidins umsetzt.
  2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man ein  $2-R_1-3-Amino-5-R_3$ -pyrazol-4-carbonsäureamid mit der Carbonsäure der Formel  $R_6-COOH$ , ihrem Anhydrid, oder einem Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther davon, oder ihrem Amid, Thioamid, Amidin oder Nitril umsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst die Aminogruppe der 3-Amino-2-R<sub>1</sub>-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäure oder ihrer Derivate mit der Carbonsäure der Formel R<sub>6</sub>-COOH oder ihren Derivaten, vor allem den Anhydriden oder Halogeniden, acyliert und in einer 2. Reaktionsstufe den Ring schließt.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man einen 2-R<sub>1</sub>-3-Amino-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäureester mit einem Nitril der Formel R<sub>2</sub>-CN umsetzt.

5. Verfahren nach Unteranspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in Gegenwart eines Kondensationsmittels vornimmt.

6. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Hydroxyniederalkylrest, einen Halogeniederalkylrest, einen Oxaniederalkylrest oder einen gegebenenfalls durch Halogenatome, niedere Alkoxygruppen, niedere Alkylreste, Methylendioxygruppen oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder tri-substituierten Phenylrest oder einen Pyridylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und  $R_6$  einen gegebenenfalls im Phenylrest durch Halogenatome, niedere Alkoxygruppen, niedere Alkylreste, Methylendioxygruppen oder Trifluoromethylgruppen mono-, di- oder tri-substituierten Phenylniederalkylrest bedeutet.

7. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin  $R_1$  einen niederen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Halogenniederalkylrest oder einen Oxaniederalkylrest bedeutet,  $R_3$  für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und  $R_6$  einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet. 95

8. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin  $R_1$  einen Cycloalkylrest oder einen Alkylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und  $R_6$  einen niederen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

9. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin  $R_1$  einen niederen Alkylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_6$  einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chloratome, Methoxygruppen, Methylendioxygruppen, Methylgruppen oder Trifluoromethylgruppen mono-, di- oder tri-substituierten Benzylrest bedeutet. 110

10. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, daß man von Verbindungen ausgeht, worin  $R_1$  den Isopropylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_6$  den p-Chlorbenzylrest bedeutet.